

REVISIÓN

Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico

I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez

Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Resumen

Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador aprobado por la EMA y la AEMPS, en combinación con dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída que han recibido como mínimo un tratamiento previo. Recientemente también se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada, cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Además, ha mostrado ser activo en otras enfermedades hematológicas y no hematológicas. La evidencia creciente de su utilización supone un reto a la hora de posicionar el fármaco de forma coste-eficaz en el tratamiento de estas patologías. En el presente artículo se revisa la evidencia disponible del uso de lenalidomida en segunda línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria y mielofibrosis primaria, y en primera línea en pacientes con un síndrome mielodisplásico, así como la evidencia de otros inmunomoduladores. Diferentes guías de práctica clínica y portales de evidencia científica consideran lenalidomida una alternativa válida en primera línea para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos, especialmente aquellos con la delección del 5q-, y en segunda línea en leucemia linfocítica crónica. En cambio, la evidencia disponible de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con amiloidosis primaria y mielofibrosis primaria es limitada, por lo que no se considera de primera elección. En cualquier caso, la elección del tratamiento debe tener en cuenta el perfil de seguridad en cada paciente, las líneas previas que haya recibido así como los protocolos internos de cada centro.

PALABRAS CLAVE

Lenalidomida; Talidomida; Fármacos inmunomoduladores; Leucemia linfocítica crónica; Amiloidosis primaria; Mielofibrosis primaria; Síndrome mielodisplásico

Review of evidence of thalidomide and lenalidomide in different hematological diseases: chronic lymphocytic leukemia, primary amyloidosis, myelofibrosis and syndrome myelodysplastic

Abstract

Lenalidomide is an immunomodulatory drug approved by the AEMPS and the EMA, in combination with dexamethasone, for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy. Moreover, it has recently been approved for the treatment of patients with transfusion-dependent anaemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality when other therapeutic options are insufficient or inadequate. It has also shown to be active in other hematologic and no hematologic diseases. Growing evidence of its use entails a challenge when situating the drug in a cost-effective way to treat these diseases. On this article we review the available evidence on the use of lenalidomide in the second line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia, primary amyloidosis and primary myelofibrosis, and in the first line treatment of patients with myelodysplastic syndrome, and also the evidence of other immunomodulators. Different clinical practice guidelines and scientific evidence portals consider lenalidomide a valid alternative in the first-line treatment of patients with myelodysplastic syndromes, specially those with the deletion of 5q, and in second line for patients with chronic lymphocytic leukemia. However, the available evidence of lenalidomide in the treatment of patients with primary amyloidosis and primary myelofibrosis is limited, and thus is not considered as the first choice treatment. In any case, the treatment of choice should consider the safety profile in each patient, the previous treatments that has received and the own therapeutic protocols of each center.

KEYWORDS

Lenalidomide; Thalidomide; Immunomodulatory drugs; Chronic lymphocytic leukemia; Primary amyloidosis; Primary myelofibrosis; myelodysplastic syndrome

Farm Hosp. 2013;37(4):322-334

Farm Hosp. 2013;37(4):322-334

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: injimenez.vng@gmail.com (Inés Jiménez Lozano)

Introducción

La introducción de talidomida en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) refractario o en recaída supuso un avance en cuanto a la mejora de los resultados de supervivencia y progresión de la enfermedad. Posteriormente, se han desarrollado nuevos análogos de talidomida como son lenalidomida y pomalidomida, que conforman el grupo de fármacos inmunomoduladores, con el fin de obtener moléculas más efectivas y con un perfil de toxicidad más favorable que talidomida.

La eficacia observada con talidomida en diversas patologías hematológicas ha conducido al estudio de la eficacia y seguridad de lenalidomida en las mismas. Muchos de los estudios disponibles, sin embargo, se basan en estudios fase I o fase II, no comparativos, que incluyen pocos pacientes y que ofrecen por tanto un nivel de evidencia limitado, debido en parte, a la escasa prevalencia de algunas de estas hemopatías y al hecho de que lenalidomida se utilice en condiciones de refractariedad o cuando no existe una alternativa bien definida.

Lenalidomida es un análogo de talidomida que fue aprobado por la EMA y la AEMPS en 2007, en combinación con dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM refractario o en recaída que han recibido como mínimo un tratamiento previo¹. En enero de 2008, la EMA rechazó la solicitud de aprobación de lenalidomida para el tratamiento de la anemia en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), debido a que el diseño del estudio principal no permitía evaluar suficientemente la seguridad del fármaco en cuanto al riesgo de progresión a una leucemia mieloide aguda (LMA)². Sin embargo, la publicación de nueva evidencia ha permitido reevaluar la utilización de lenalidomida en estos pacientes, por lo que la EMA ya ha anunciado recientemente la autorización del uso de lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 según la escala IPSS (del inglés, *International Prognostic Scoring System*), que presenten como anormalidad citogenética la delección del 5q, con o sin otras anormalidades citogenéticas adicionales³. En cambio, esta indicación ya fue autorizada por la FDA en 2005. La FDA también aprobó en 2006 la indicación para el MM refractario o en recaída, en combinación con dexametasona⁴.

Aunque se desconoce exactamente su mecanismo de acción exacto, lenalidomida presenta propiedades anti-neoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoiéticas e inmunomoduladoras. Concretamente inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, incluidas las células plasmáticas tumorales en MM y las que presentan delecciones en el cromosoma 5. También potencia la inmunidad celular de linfocitos T y linfocitos natural killer (NK), aumenta el número de células T/NK e inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos. Además, posee un efecto

proeritropoyético mediante el aumento de la producción de hemoglobina fetal por células madre hematopoyéticas CD34+ y también inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como son el TNF- α y la IL-6, por los monocitos¹.

Su acción pleiotrópica ha permitido su utilización en patologías tanto hematológicas como no hematológicas, principalmente como alternativa cuando la terapia estándar ha fracasado o está contraindicada. Por otro lado, ofrece una opción terapéutica en aquellas patologías para las cuales ha mostrado cierta actividad y el tratamiento convencional es fundamentalmente paliativo.

Hay evidencia del uso de lenalidomida en diferentes patologías hematológicas entre las cuales se encuentran la leucemia linfocítica crónica (LLC), la amiloidosis primaria (AP), la mielofibrosis primaria (MP) y los SMD. Debido a la complejidad que supone el posicionar lenalidomida en el tratamiento de estas patologías hematológicas, se hace necesario revisar la evidencia de forma crítica para obtener el posicionamiento más coste-eficaz de este fármaco.

La LLC es la neoplasia hematológica más común en el mundo occidental y se caracteriza por una proliferación clonal maligna de linfocitos B morfológicamente maduros⁵. El abordaje inicial en cada paciente depende de la fase de la enfermedad y de factores como la edad y la presencia de comorbilidades. Los criterios de respuesta para la LLC fueron definidos en las guías clínicas del *National Cancer Institute-Working Group* (NCI-WG) en 1988 y 1996⁶, y posteriormente, el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* ha actualizado estos criterios debido a la necesidad de adaptarse a la nueva evidencia derivada de las nuevas técnicas diagnósticas y moleculares en las que se han hallado marcadores citogenéticos relevantes⁷.

La AP o amiloidosis con inmunoglobulinas de cadena ligera es un trastorno clonal no proliferativo en el que se acumulan depósitos fibrilares de sustancia amiloide derivada de las cadenas ligeras en tejidos extracelulares, dañando los órganos afectados. Es el tipo más prevalente de amiloidosis sistémica y el pronóstico depende del órgano afectado⁸. Los criterios de respuesta utilizados en los diferentes estudios sobre la AP han mantenido cierta homogeneidad. En el año 2005, Getz et al. definieron en el *10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis* los criterios de afectación orgánica, respuesta hematológica (RH) y respuesta orgánica (RO) de forma uniforme, convirtiéndose en una referencia para estudios posteriores⁹. Se prevé que con la aparición de nuevos biomarcadores de función cardiaca y progresión al tratamiento, estos criterios serán modificados.

La MP es un síndrome mieloproliferativo crónico que se caracteriza por la presencia de fibrosis de la médula ósea asociada a citopenias (especialmente anemia), esplenomegalia que puede llegar a ser el principal condicionante de morbilidad para el paciente, hepatomegalia y síndrome constitucional¹⁰. A nivel citogenético, se ha

observado la presencia de la mutación en el gen JAK2 V617F en el 50% de los pacientes, que implica una hiperestimulación de la proliferación de fibroblastos mediada por citoquinas. La presencia de esta mutación y su carga alélica se han relacionado con un riesgo incrementado de transformación a LMA¹¹. Aunque existe una gran diversidad en los criterios de respuesta utilizados en los diferentes estudios, los estudios más recientes tienen en cuenta los criterios del *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)*¹².

Los SMD comprenden una serie de alteraciones hematológicas caracterizadas por citopenias crónicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia), asociadas a alteraciones citogenéticas y una maduración celular anómala. Por todo ello, los pacientes con SMD tienen un riesgo incrementado de presentar anemia sintomática, infecciones y sangrado, así como de progresar a una LMA, que es con frecuencia refractaria a tratamientos estándar, en comparación con las LMA primarias¹³. La gran heterogeneidad de subtipos de SMD plantea diferentes dilemas en cuanto a la clasificación y abordaje terapéutico de los SMD, además de la necesidad considerar otras características del paciente como la edad, comorbilidades o datos citogenéticos. El síndrome 5q- es un tipo específico de SMD con la deleción aislada del 5q y sin un exceso de blastos en médula ósea (< 5%)¹⁴. Respecto a los criterios de respuesta, en el año 2000 el *International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia* propuso unos criterios estandarizados para la evaluación de la respuesta, que han sido modificados posteriormente hasta la versión vigente del año 2006. Se definen tanto los criterios de respuesta de variables que alteran la historia natural de la enfermedad como los criterios de mejoría hematológica¹⁵.

El objetivo del presente artículo ha sido el revisar de forma crítica la evidencia disponible de la utilización de lenalidomida en segunda línea en pacientes con LLC, AP y MP, y en primera línea en pacientes con SMD, y comparar los resultados obtenidos con otros fármacos inmunomoduladores utilizados para cada indicación.

Material y métodos

Para la búsqueda de la evidencia, se realizó una búsqueda inicial en *PubMed*, *Medline*, *Embase* y *Cochrane database*. Se buscaron artículos en inglés y/o castellano, seleccionando básicamente las patologías no incluidas en la ficha técnica del fármaco, pero que tienen un interés potencial por las pocas alternativas farmacológicas que hay en la actualidad y en las que lenalidomida podría ocupar un papel importante en su tratamiento. Así, con estos criterios se excluyeron artículos sobre MM refractario o en recaída por ser una indicación autorizada en la ficha técnica y también los estudios realizados en primera línea, las patologías no hematológicas y otras en las que lenalidomida no ha mostrado una eficacia sustancial hasta el momento. Finalmente, a partir de estas premi-

sas, se centró básicamente la búsqueda de la evidencia en las siguientes patologías: LLC, AP, MP y SMD.

Las palabras clave que se utilizaron para realizar la búsqueda fueron los términos incluidos en el *Medical Subject Headings* (MeSH), clasificadas por patologías clave:

- Amiloidosis primaria: *light chain amyloidosis, amyloidosis, treatment, lenalidomide, thalidomide*.
- Mielofibrosis primaria: *myelofibrosis, treatment, lenalidomide, thalidomide*.
- Leucemia linfocítica crónica: *chronic lymphocytic leukemia, relapsed and refractory, treatment, lenalidomide, thalidomide*.
- Síndrome mielodisplásico: *myelodysplastic and syndrome, treatment, lenalidomide, thalidomide*.

Los artículos seleccionados no solo eran estudios clínicos, sino también se incluyeron revisiones literarias y sistemáticas, para tratar de incluir la mayor evidencia de las patologías seleccionadas. Así mismo, se realizó una búsqueda en el portal de evidencia Micromedex y en portales de sociedades internacionales que indexan guías de práctica clínica, concretamente, el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

Resultados

Leucemia linfocítica crónica

Tratamiento de la enfermedad refractaria o en recaída

A pesar de los buenos resultados obtenidos con los nuevos fármacos utilizados en primera línea, la LLC continúa siendo incurable, por lo que las recaídas son inevitables. Las opciones terapéuticas en líneas sucesivas son limitadas, especialmente para los pacientes refractarios a fludarabina. Se pueden utilizar esquemas similares a los de primera línea, y en la elección se tendrá en cuenta el tiempo de respuesta obtenido previamente.

Inmunomoduladores

Los avances en la fisiopatología han permitido observar un microambiente de citoquinas que prolonga la supervivencia de las células malignas en la LLC y que favorece la resistencia a los tratamientos. Por ello, se han propuesto los fármacos inmunomoduladores como fármacos potencialmente activos en la LLC, destacando talidomida y lenalidomida.

Talidomida

En enfermedad refractaria o en recaída, existe cierta controversia respecto a la utilización de talidomida. En un

Tabla 1. Estudios de talidomida y lenalidomida en leucemia linfocítica crónica

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta				Principales efectos adversos grado 3-4
			ORR % (n)	RC % (n)	THR meses mediana (rango)	TMP semanas mediana (rango)	
Kay ¹⁶ 2009	Talidomida 200- > 1.000 mg/d	28	11 (3)	4 (1)	1 (1-14)	7,3	Neutropenia 32% Trombocitopenia 25% Anemia 11% Fatiga 25%
Furman ¹⁷ 2005	Talidomida 200 mg/d Talidomida 50-450 mg/d + fludarabina 25 mg/m ² /d 5 días/28 d	16	31 (5)	6 (1)	-	-	Neuropatía 13% Infección 19%
Chanan-Khan ¹⁹ 2006	Lenalidomida 25 mg/d 21 días/28 d	45	47 (21)	9 (4)	-	-	Neutropenia 70% Trombocitopenia 45% Anemia 18% Neutropenia febril 15% Fatiga 10% Infecciones 5% Tromboembolismo pulmonar 5% Síndrome de lisis tumoral 5%
	datos actualizados ²⁰ (2007)		57,5	4	5,9 (1,6-18,3)	19,4 (1,2-+38)	
Ferrajoli ²² 2008	Lenalidomida 10-25 mg/d	44	32 (14)	7 (3)	6 (6-9)	-	Neutropenia 45% Trombocitopenia 15% Infección 4,2% Anemia 3%

ORR (del inglés, Overall Response Rate): Tasa de respuestas global; RC: Respuesta completa; THR: Tiempo hasta respuesta; TMP: Tiempo medio hasta progresión.

estudio fase II¹⁶, se evaluó talidomida en 28 pacientes que habían recibido una mediana de 2 (1-7) tratamientos previos. Un 50% de los pacientes consiguió una estabilización de la enfermedad durante una mediana de 8 meses (rango 7-16). Previamente, Furman et al habían evaluado la eficacia de talidomida sola o en combinación con fludarabina en una serie de 16 pacientes, seis de los cuales eran refractarios a fludarabina. Los resultados de eficacia y toxicidad de ambos estudios se muestran en la tabla 1. Cabe destacar que casi un 50% de los pacientes presentaron una reacción tumoral en llamarada (del inglés, *tumor flare reaction*), específica de pacientes con LLC¹⁷. Esta reacción, caracterizada por fiebre, aumento de tamaño de los nódulos linfáticos, esplenomegalia, incremento del recuento leucocitario y descenso de la hemoglobina y plaquetas, se presenta principalmente en el primer ciclo de tratamiento y puede aparentar un empeoramiento clínico. Aunque no se ha descrito ninguna muerte atribuible a esta reacción, puede llegar a ser grave si se presenta juntamente con un síndrome de lisis tumoral. Por lo general se resuelve espontáneamente o tras retirar temporalmente el tratamiento. Por tanto, a pesar de que talidomida presenta cierta actividad en la LLC, parece que su cociente beneficio-riesgo es desfavorable¹⁶.

Por otro lado, la adición de ciclofosfamida a la combinación de talidomida y fludarabina tampoco ha mostrado mejores resultados en pacientes con LLC tras varias líneas de tratamiento¹⁸.

Lenalidomida

La eficacia de lenalidomida en monoterapia en pacientes con LLC se ha evaluado en dos ensayos clínicos independientes. En el primero, Chanan-Khan et al.¹⁹ evaluaron lenalidomida en 45 pacientes que habían recibido 3 (1-10) tratamientos previos, el 51% de los cuales eran refractarios a fludarabina. A la progresión se añadió rituximab. En la tabla I se muestran las respuestas obtenidas y los principales efectos adversos, así como los datos actualizados que se publicaron posteriormente de este estudio²⁰. Otro aspecto interesante que concluyen los autores es la existencia de una correlación entre la respuesta clínica y la reacción tumoral en llamarada, como fenómeno inmunológico implicado en ésta, ya que el 23% de los pacientes (7/30) que presentan dicha reacción alcanzaron una respuesta completa (RC), en comparación con el 7% (1/15) de los que no la presentaron²¹. En el segundo estudio, Ferrajoli et al.²² evaluaron lenalidomida en 44 pacientes

altamente pretratados [habían recibido 5 (1-15) tratamientos previos] y un 27% eran refractarios a fludarabina. Los resultados se muestran también en la tabla 1. La mediana de duración de las respuestas fue de 11 meses. Un 43% de los pacientes progresaron y un 25% obtuvo una estabilización de la enfermedad. Al igual que con talidomida, un porcentaje considerable de pacientes (10-58%) tratados con lenalidomida presentan una reacción tumoral en llamarada de diferente gravedad, aunque se ha observado una menor incidencia en los pacientes que recibieron premedicación con corticoides.

Por otro lado, en pacientes de alto riesgo citogenético, para los cuales las opciones terapéuticas son escasas y tienen un mal pronóstico, lenalidomida ha mostrado ser activa, obteniéndose una tasa global de respuestas (del inglés, *Overall Response Rate*, ORR) entre el 24-39%, con una tasa de RC del 19%, además de una respuesta duradera^{23,24}.

Actualmente existen diferentes estudios en curso que comparan lenalidomida en monoterapia o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la LLC refractaria o en recaída, por lo que se espera poder conocer mejor el potencial beneficio de este fármaco en esta patología. Un ejemplo es la asociación de lenalidomida y rituximab, que ha mostrado ser activa en pacientes con LLC refractaria o en recaída. La ORR obtenida (66%) en un estudio fase II es comparable a otras combinaciones de quimioterapia actualmente utilizadas²⁵.

Guías clínicas y portales de evidencia

Cabe destacar que por el momento los fármacos inmunomoduladores no están incluidos en las principales guías clínicas publicadas por las principales sociedades de hematología y oncología como son el NCCN y la ESMO.

Teniendo en cuenta estos estudios, algunos autores consideran que lenalidomida presenta una actividad favorable en el tratamiento de la LLC, con un nivel de evidencia categoría B y un grado de recomendación IIb²⁶. Sin embargo, no se puede determinar la dosis adecuada a emplear debido a los diferentes esquemas utilizados en ambos estudios. Además, los efectos adversos graves como la neutropenia febril, el síndrome de lisis tumoral, la reacción tumoral en llamarada o los eventos tromboembólicos limitan por el momento el uso de lenalidomida en la LLC fuera del entorno de un ensayo clínico.

Amiloidosis primaria

Tratamiento

El abordaje terapéutico en primera línea incluye desde el tratamiento de soporte hasta la administración de terapias más agresivas como agentes inmunomoduladores y quimioterapia a altas dosis seguidas de un TPH.

Enfermedad refractaria

En segunda línea, los corticoides en monoterapia ofrecen un beneficio ocasional (supervivencia mediana de 11,2 meses) en pacientes con AP previamente tratados²⁷. Por otro lado, los agentes alquilantes se han mostrado activos en diferentes estudios. Así, melfalan en combinación con prednisona obtiene un beneficio relativo respecto a placebo, aunque no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia²⁸. En una serie de 46 pacientes se obtuvo RH en un 67%, RC en el 33% y RO en el 48% de los pacientes. El 11% experimentaron efectos adversos graves²⁹.

Inmunomoduladores

Talidomida

La eficacia y seguridad de talidomida se evaluó en un estudio fase I/II que incluyó 16 pacientes con AP y diferente afectación orgánica. Los principales efectos adversos limitantes de la dosis fueron fatiga, toxicidad del sistema nervioso central, edema periférico y pulmonar, así como un empeoramiento de la azotemia. El 50% de los pacientes experimentó toxicidad grado 3-4, y un 25% tuvo que suspender el tratamiento. No se observaron RC hematológicas, aunque en un 25% se redujo significativamente la proteinuria. Por tanto, se concluye que la actividad de talidomida es escasa y con una toxicidad considerable³⁰. Sin embargo, la asociación de talidomida con dexametasona ha mostrado obtener mejores resultados en 31 pacientes con enfermedad refractaria o en recaída (tabla 2)³¹.

Por otro lado, la combinación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona oral se ha evaluado en 75 pacientes con AP avanzada³², destacando que el 59% habían recibido tratamiento previo. En el 32% se redujo la dosis debido al riesgo característico del paciente. Los resultados se muestran en la tabla 2. La supervivencia global (SG) estimada a los 3 años fue del 100% y 82% en los pacientes con RH completa y parcial, respectivamente. El 52% de los pacientes experimentó al menos toxicidad grado 2 y se observó una mortalidad relacionada con el tratamiento del 4%. Esta combinación muestra mejores resultados respecto a cualquier régimen fuera del TPH para esta patología. Además, la adaptación al riesgo del paciente permite tratar a pacientes más frágiles.

Lenalidomida

Actualmente se dispone de dos estudios fase II en los que se ha evaluado lenalidomida en pacientes con AP. El estudio de Santhorawala et al.³³ comparó lenalidomida en monoterapia y en combinación con dexametasona. La mayoría de pacientes requirieron una disminución de dosis durante el estudio debido a la toxicidad del fár-

Tabla 2. Estudios de talidomida y lenalidomida en amiloidosis primaria

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta				Principales efectos adversos grado 3-4
			RH % (n)	RC % (n)	RO % (n)	THR hematológica semanas mediana (rango)	
Paladini ³¹ 2005	Talidomida 100-400 mg/d + dexametasona 20 mg días 1-4, 21 días/28 d	31	48 (15)	19 (6)	26 (8)	15,4 (10,7-34,3)	Bradicardia sintomática 26% Sedación/fatiga 13%
Wechalekar ³² 2007	Ciclofosfamida 500 mg (días 1,8,15) + talidomida 200 mg/d + dexametasona 20 mg días 1-4 y 15-1	75	74 (48)	21 (14)	-	-	Edema 21% Sedación/fatiga 40% Constipación 8%
Sanchorawala ³³ 2007	Lenalidomida 25 mg 21 días/28d + dexametasona 10-20 mg/d (días 1-4, 9-12, 17-20)	34	9	5	-	-	Mielosupresión 35% Fatiga 35% Tromboembolismo venoso 9%
			7	2			
			67 (16)	29 (7)			
Dispenzieri ⁸ 2007	Lenalidomida 25 mg 21 días/28 d ± dexametasona 40 mg (días 1-4, 15-18)	24	41 (9)	-	23 (5)	18,8	Neutropenia 45% Trombocitopenia 27%
Palladini ³⁵ 2012	Lenalidomida 15 mg/d 21 días/28 d + dexametasona 20 mg (días 1, 8, 15, 22)	24	41 (9/22 evaluables)	0%	5%	-	Neutropenia 13% Trombocitopenia 17% Rash 8% Insuficiencia renal 8%

RH: Respuesta hematológica; RC: Respuesta completa; RO: Respuesta orgánica; THR: Tiempo hasta respuesta.

maco. Los datos actualizados de los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona, muestran tasas de RC para los 53 pacientes evaluables del 21 o 16%, según si el análisis se realiza por protocolo o por intención de tratar, respectivamente³⁴. Las RC se obtuvieron de mediana a los 6 ciclos. El 60% de los pacientes en RC consiguió una respuesta mantenida al finalizar el tratamiento, durante 24 (9-36) meses. El tiempo medio hasta progresión (TMP) fue de 49,8 meses.

En cambio, en el estudio de la Clínica Mayo⁸, los pacientes iniciaban el tratamiento con lenalidomida en monoterapia, a la cual se añadía dexametasona si tras el tercer ciclo el paciente no alcanzaba ningún tipo de RO o RH. Los resultados de ambos estudios se muestran en la tabla 2.

Por otro lado, un estudio observacional de Palladini et al.³⁵ evaluó la terapia de rescate con lenalidomida y dexametasona en pacientes con AP refractarios a melfalan y/o bortezomib, el 79% de los cuales también eran refractarios a talidomida. De los pacientes respondedores, el 38% (6/16) eran refractarios a talidomida. Un total de 15 pacientes (63%) fallecieron. Tras 23 meses (16-33) de seguimiento, la mediana de supervivencia fue de 14 meses. Los autores concluyen que a pesar de obtener respuestas moderadas y producir efectos adversos grado 3-4 en el

50% de los pacientes, lenalidomida es una alternativa como rescate en pacientes que han fracasado a otras líneas y a pesar de presentar factores pronóstico negativos.

También se ha estudiado la combinación de lenalidomida, ciclofosfamida y dexametasona en 35 pacientes, de los cuales el 31% habían recibido algún tratamiento previo. Se obtuvo una RH en el 60% de los pacientes y la SG mediana fue de 16,1 meses³⁶.

Actualmente están en curso diferentes ensayos clínicos que evalúan lenalidomida en AP en combinación con otros fármacos.

Dada la ausencia de estudios que comparen lenalidomida con otros fármacos activos en enfermedad refractaria como talidomida, parece razonable individualizar la decisión de tratamiento de cada paciente, teniendo en cuenta las líneas previas recibidas y el perfil de tolerabilidad y seguridad que se pueda asumir.

Mielofibrosis primaria

Terapia inicial

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de soporte era el único disponible. Principalmente se basa en la paliación de la anemia mediante transfusiones sanguí-

neas, administración de eritropoyetinas y andrógenos como el danazol. En la esplenomegalia sintomática se han utilizado terapias citorreductoras como hidroxiurea o melfalan, que han demostrado algún beneficio³⁷. El TPH alogénico es actualmente el único tratamiento curativo, aunque pocos pacientes se pueden beneficiar, debido a la disponibilidad limitada de donantes y los requerimientos específicos del paciente. Además, se asocia a una elevada morbi-mortalidad³⁸, aunque los esquemas de intensidad reducida han permitido mejorar los resultados.

Tratamiento de segunda línea

Inmunomoduladores

Los fármacos con acción antiangiogénica tienen un papel en la MP, dado que se ha observado un alto grado de neovascularización tumoral en esta patología y por otro lado son efectivos en la reducción de citopenias probablemente debido a la inhibición de la respuesta mediada por las citoquinas³⁹. Los fármacos inmunomoduladores son por el momento los únicos agentes paliativos que han demostrado mejorar la esplenomegalia y la anemia.

Talidomida

Los resultados observados con talidomida —sola o en combinación con prednisona— son muy variables. La revisión de 14 estudios que incluyeron unos 205 pacientes, ha mostrado una corrección de la anemia en el 0-62% de los casos, una reducción o eliminación de la necesidad de transfusiones del 39-75%, una reducción de la esplenomegalia en el 17-71% e incrementos en el recuento de plaquetas entre el 0-100%⁴⁰⁻⁵¹. Los datos de cada estudio se muestran en la tabla 3. Cabe destacar que los efectos adversos que aparecen con las dosis estándar condicionan el tratamiento y suponen su retirada en un 50% de los pacientes³⁹. La combinación de talidomida a dosis bajas con prednisona ha mostrado mejorar su tolerancia y los resultados^{39,52}.

Por otro lado, en otros estudios los autores concluyen que talidomida no muestra una eficacia sustancial⁴⁰.

Lenalidomida

De forma análoga a los estudios con talidomida, se ha evaluado lenalidomida sola o en combinación con prednisona. En la actualidad se dispone de cuatro ensayos fase II, que presentan diseños heterogéneos. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Respecto a lenalidomida en monoterapia, los investigadores de la Clínica Mayo y del *M. D. Anderson Cancer Center* realizaron un análisis combinado de dos ensayos

independientes fase II. Se incluyeron 68 pacientes con MP con metaplasia mieloide y sintomáticos, el 90% de los cuales habían sido tratados previamente⁵³. Los autores destacan que en algunos pacientes se observó la remisión de la leucoeritroblastosis, una reducción de la fibrosis y la angiogénesis óseas y ocasionalmente se alcanzó una remisión citogenética con una reducción en la carga alélica del *JAK2 V617F*.

La combinación de lenalidomida con prednisona se ha evaluado en dos ensayos fase II. En el primero se obtuvo un tiempo hasta respuesta de 12 semanas y todos los pacientes con mutación *JAK2 V617F* redujeron la carga alélica en más del 50%. También se observó una regresión de la fibrosis ósea⁵⁴. En el segundo estudio se obtuvo una ORR del 23% según los criterios del IWG-MRT. No se observó mejoría en el grado de fibrosis de la médula ósea ni la angiogénesis. A los 2,3 años, el 48% (23) de los pacientes seguían vivos. Por otro lado, no queda claro si la adición de prednisona obtiene tasas de respuesta superiores a lenalidomida en monoterapia⁵⁵. De forma análoga a lo que sucede en los SMD, se ha observado una mejor respuesta en aquellos pacientes que presentan la delección en el 5q⁵⁶.

Se dispone de un estudio observacional que comparó talidomida y lenalidomida en pacientes con MP idiopática crónica. Obtuvieron respuesta el 43% (6/14) de pacientes tratados con talidomida y el 57% (4/7) tratados con lenalidomida (6 de los cuales se habían tratado previamente con talidomida). Los autores concluyen que lenalidomida es preferible en pacientes con MP dada la mayor tasa de respuesta y mejor perfil de toxicidad, que permite tratar durante más tiempo a los pacientes (19 frente a 15,5 meses con talidomida)⁵⁷. Posteriormente, otro estudio analizó los datos retrospectivos de tres ensayos fase II, en el que se observa una eficacia significativamente mayor en los regímenes basados en lenalidomida (asociada o no a prednisona) frente a talidomida (34-38% frente a 16%, respectivamente; $p = 0,06$)⁵⁸. Cabe destacar que las limitaciones metodológicas de ambos estudios hacen difícil establecer la utilización de lenalidomida con un elevado grado de recomendación, aunque estos resultados pueden aportar información útil para que sirvan de modelo para otros estudios de mayor calidad metodológica.

Finalmente, en un estudio retrospectivo español que incluyó 32 pacientes tratados con lenalidomida, altamente pretratados, se obtuvo una respuesta clínico-hematológica completa en 2 de los 29 pacientes evaluables, y 14 respuestas parciales. Los principales efectos adversos fueron neutropenia (56%), trombocitopenia (50%) y anemia (40%). Los autores concluyen que lenalidomida muestra actividad en estos pacientes, y que las toxicidades pueden manejarse generalmente con los ajustes de dosis⁵⁹.

Con los resultados de los diferentes estudios respecto a los agentes inmunomoduladores, no está clara la superioridad de lenalidomida sobre talidomida. Algunos auto-

Tabla 3. Estudios de talidomida y lenalidomida en mielofibrosis primaria

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta				Principales efectos adversos grado 3-4
			Anemia % (n)	Trombocitopenia % (n)	Esplenomegalia % (n)	Pacientes que alcanzan IT % (n)	
Mesa ³⁹ 2003	Talidomida 50 mg/d + prednisona 0,5 mg/kg/d	21	62 (13)	75 (6)	19 (4)	40 (4)	Constipación 38% Leucocitosis 38% Sedación 29% Neuropatía grado 2: 29%
Marchetti ⁴¹ 2004	Talidomida 50-400 mg/d	63	22 (11)	41 (20)	43 (20)	39 (7)	
Weinkove ⁴² 2008	Talidomida 50 mg/d + prednisona 0,5-1 mg/kg/d	15	71 (5)	–	31 (4)	29 (2)	
Berrebi ⁴³ 2008	Talidomida 50 mg/d + prednisona 5 mg/d	1	100 (1)	100 (1)	100 (1)	100 (1)	
Thomas ⁴⁴ 2006	Talidomida 100-800 mg/d	44	20 (7)	21 (5)	31 (9)	21 (5)	
Benetatos ⁴⁵ 2005	Talidomida 50 mg/d metilprednisona 0,2 mg/kg/d	5	100 (5)	100 (2)	80 (4)	20 (1)	
Barosi ⁴⁶ 2001	Talidomida 100-400 mg/d	21	43 (3/7)	67 (2/3)	31 (4/13)	14 (1)	Constipación 48% Leucocitosis 23% Sedación/astenia 52%
Elliott ⁴⁷ 2002	Talidomida 50-400 mg/d	15	23 (3)	92 (12)	25 (3)	20 (1)	
Canepa ⁴⁸ 2001	Talidomida 200-800 mg/d	10	–	30 (3)	30 (3)	30 (3)	Sedación 100% Constipación 100% Neuropatía periférica 100%
Pozzato ⁴⁹ 2001	Talidomida 100 mg/d	6	–	–	–	–	Astenia 100% Edema 75% Constipación 50%
Piccaluga ⁵⁰ 2002	Talidomida 100-600 mg/d	12	75 (3)	100 (2)	64 (7)	–	
Strupp ⁵¹ 2004	Talidomida 100-400 mg/d	16	60 (6)	71 (5)	23 (3)	57 (4)	Constipación 63% Astenia 50% Neuropatía periférica 13% Edema 13%
Tefferi ⁵³ 2006	Lenalidomida 10 mg/d	68	22 (10)	50 (6)	33 (14)	4,4 (2)	Neutropenia 31% Trombocitopenia 19%
Quintas-Cardama ⁵⁴ 2009	Lenalidomida 10 mg 21 días/28d + prednisona 30 mg/d ciclo 1, 15 mg/d ciclos 2-3	40	30 (12)	–	42 (10)	–	Anemia 42% Neutropenia 58% Trombocitopenia 13%
Mesa ⁵⁵ 2010	Lenalidomida 10 mg/d 6 ciclos + prednisona 30 mg/d (3 ciclos)	48	19 (8)	–	10 (4)	–	Neutropenia 50% Anemia 50% Trombocitopenia 17% Trombosis 8%

ORR (del inglés, Overall Response Rate): Tasa de respuestas global; IT: Independencia transfusional.

res consideran talidomida como la mejor opción en cuanto a la mejoría de la anemia, si bien su perfil de toxicidad es el principal factor limitante⁶⁰. Por este motivo,

otros autores recomiendan el uso de lenalidomida, sola o en combinación con prednisona, ya que consideran que muestra mejor tasa de respuestas y mejor perfil de

seguridad⁵⁷. En cualquier caso, la aparición de nuevos estudios mejor diseñados, que puedan generar un grado de evidencia considerable y que evalúen la actividad de estos fármacos inmunomoduladores u otros nuevos como pomalidomida, y fármacos dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas como es el JAK2, permitirán posicionar de forma gradual estos principios activos en la práctica clínica.

Síndromes mielodisplásicos

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo el control de los síntomas derivados de las citopenias, mejorar la calidad de vida del paciente minimizando los efectos adversos de los fármacos y aumentar la SG, en parte por la disminución de la progresión a LMA. Tradicionalmente se fundamentaba en la terapia de soporte [transfusiones, eritropoyetinas (EPOs)⁶¹, factores estimulantes de colonias de granulocitos], pero con la aprobación de nuevos fármacos han cambiado las perspectivas de tratamiento.

Inmunomoduladores

Talidomida

Talidomida ha mostrado ser activa en algunos pacientes con SMD de bajo riesgo, produciendo respuestas eritroides (RE) en pacientes con anemia T-Dep, y mostrando menor actividad en el resto de citopenias⁶². Las tasas de RE alcanzadas en los diferentes estudios disponibles oscilan entre el 19-59%, y entre un 6-20% de los pacientes alcanzan la IT. También se ha observado que los pacientes respondedores pertenecen a categorías de menor riesgo según la escala IPSS respecto a los pacientes no respondedores, presentan un porcentaje de plaquetas al inicio del tratamiento superior, un menor porcentaje de blastos en médula ósea⁶³⁻⁶⁵ y un cariotipo normal⁶⁶. Los pacientes más jóvenes y con un diagnóstico más reciente también presentan tasas de respuesta superiores⁶⁶. En ningún estudio se observaron respuestas citogenéticas. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos fue relevante en todos los estudios, ya que supusieron la retirada del tratamiento en un 9-40%. Principalmente fueron fatiga, constipación y neuropatía periférica. Además, las dosis elevadas se han relacionado con una mayor incidencia de eventos trombóticos⁶⁷.

El estudio más reciente⁶⁴, comparaba talidomida a dosis bajas (200 mg) o muy bajas (50 mg) en 87 pacientes con SMD de bajo riesgo y con anemia T-Dep. En este estudio, las dosis inferiores permitieron mejorar la tolerabilidad y así completar el tratamiento en más pacientes, aunque el porcentaje de pacientes que tuvieron que suspenderlo antes de las 12 semanas debido a los efectos adversos fue considerable (27 y 25% de los pacientes tratados con la dosis de 200 y 50 mg/día, respectivamente).

A diferencia de lenalidomida, que induce más respuestas en pacientes con la delección del 5q, no se observaron diferencias en cuanto a dicha delección entre los pacientes respondedores y los que no. Por tanto, los autores concluyen que talidomida a dosis bajas puede ser una opción terapéutica válida en pacientes con anemia por SMD sin el 5q-, con un IPSS bajo y sin un exceso de blastos en médula ósea, o que no son candidatos a lenalidomida por presentar neutropenia.

La combinación de ciclosporina y talidomida se evaluó en 37 pacientes con SMD, obteniendo un 51% de RE, un 31% de respuesta plaquetar y un 21% de respuestas en el recuento de neutrófilos. Alcanzaron la IT el 47% (15/32) de los pacientes T-Dep⁶⁸.

Lenalidomida

Se dispone de tres ensayos fase II que han evaluado lenalidomida en pacientes con SMD. El estudio CC-5013-MDS-001⁶⁹ incluyó 43 pacientes, el 88% de los cuales tenía un IPSS de riesgo bajo o intermedio-1 y un 74% eran T-Dep. Respecto al cariotipo, un 47% de los pacientes presentaba una o más anomalías citogenéticas, siendo la delección única del 5q31 la más frecuente (11 pacientes). Los pacientes habían recibido una mediana de 1,7 (0-5) tratamientos previos. Los resultados de respuesta y toxicidad se muestran en la tabla IV. La RE fue superior en los pacientes con un IPSS de riesgo bajo e intermedio-1, y en pacientes con la delección del 5q31 (83%, en comparación con el 57% de pacientes con cariotipo normal y el 12% de pacientes con otras anomalías citogenéticas; $p = 0,007$). El incremento de plaquetas (10% de pacientes) y neutrófilos (17% de pacientes) fue menos frecuente. El principal efecto adverso fue la mielosupresión, para la que se observó una relación dosis dependiente y fue el motivo de reducción de dosis o retirada del fármaco en el 58% de pacientes.

A partir de los resultados favorables de lenalidomida en el estudio previo, se llevó a cabo el estudio CC-5013-MDS-003⁷⁰, con el que lenalidomida obtuvo su aprobación para el tratamiento de pacientes con SMD T-Dep por parte de la FDA. Se evaluó la eficacia y seguridad de lenalidomida en 148 pacientes con SMD principalmente de riesgo bajo o intermedio-1 (81%) según el IPSS y con el síndrome 5q-. Los resultados de eficacia y toxicidad se muestran en la tabla 4. Se obtuvo un incremento mediano de hemoglobina del 5,4 g/dL (1,1-11,4). Las respuestas citogenéticas se observaron en un 77% de los pacientes con la delección única del 5q-, el 67% de pacientes con el 5q- y otra alteración citogenética y en el 50% de pacientes con cariotipo complejo (tres o más alteraciones citogenéticas).

El tercer ensayo fase II disponible es el de Raza et al.⁷¹, un estudio multicéntrico con 214 pacientes en el que se evaluó lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 y T-Dep, sin la delección del 5q. En el

Tabla 4. Estudios de talidomida y lenalidomida en síndrome mielodisplásico

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Respuesta					Principales efectos adversos grado 3-4	
			IT (%)	TR (%)	RCit (%)	THR (sem)	DR (sem)	Neutropenia	Trombocitopenia
CC-5013-MDS-001 ⁶⁹	Lenalidomida 10 mg/d	43		54		9,0 ± 5,8		62	54
	Lenalidomida 10 mg/d 21 días/28 d		47	46	55	10,5 ± 6,4	48 (no alcanzada)	59	53
	Lenalidomida 25 mg/d			65		11,5 ± 10,3		76	54
CC-5013-MDS-003 ⁷⁰	Lenalidomida 10 mg/d	148	70	77				64	43
	Lenalidomida 10 mg/d 21 días/28 d		61	72		4,6	8,6-89 (no alcanzada)	35	46
	Total				45	(1-49)			
CC-5013-MDS-002 ⁷¹	Lenalidomida 10 mg/d Lenalidomida 10 mg/d 21 días/28 d	214	26% cariotipo normal 28% cariotipo alterado	43	19	4,8	41	25	20
CC-5013-MDS-004 ⁷³	Lenalidomida 10 mg/d 21 días/28 d	205	56,1%		50			75,4	40,6
	Lenalidomida 5 mg/d		42,6%	-	25	-	82,9 (no alcanzada)	73,9	33,3
	Placebo		5,9%	-	-	-		14,9	1,5

IT: Independencia transfusional; TR: Tasa de respuestas; RCit: Respuestas citogenéticas; THR: Tiempo hasta respuesta; DR: Duración de la respuesta.

79% se confirmó un IPSS de riesgo bajo o intermedio-1. Los resultados se muestran en la tabla IV. El incremento mediano de hemoglobina fue de 3,2 g/dL (1,0-9,8). Los autores concluyen que lenalidomida es activa también en pacientes de riesgo bajo o intermedio-1 sin la delección del 5q.

En una comunicación al Simposio Internacional de SMD, List et al avanzaron que los pacientes tratados con lenalidomida permanecían una media de 2,2 años libre de transfusiones y mantenían la respuesta tras 4 años de seguimiento. Además, los pacientes que alcanzan respuesta citogenética tienen una supervivencia estimada a los 10 años del 87%, en comparación con el 4% estimada para los pacientes sin respuesta citogenética⁷².

Se dispone de un ensayo clínico fase III⁷³ que comparaba dos dosis lenalidomida (5 y 10 mg al día) frente a placebo, en 205 pacientes T-Dep con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 y con la delección del 5q. Se halló que los pacientes tratados con lenalidomida alcanzaron en mayor proporción la IT (objetivo primario) respecto a los pacientes que recibieron placebo (ambos grupos de lenalidomida respecto a placebo, $P < 0,001$). La mediana de duración de la IT no se alcanzó (seguimiento a los 1,55 años), y un 60%-67% de respuestas seguían en curso en los pacientes sin progresión a LMA. La respuesta citogenética fue significativamente superior en los pacientes tratados con la dosis de 10 mg que la de 5 mg ($P = 0,066$). Para los pacientes tratados, la SG y el riesgo de LMA a los 3 años fue del 56,5% y 25,1%, respectiva-

mente. La IT superior a 8 semanas se asoció a una reducción del riesgo de muerte y LMA del 47% y 42%, respectivamente ($P = 0,021$ y $0,048$). Los autores destacan que el perfil de seguridad es consistente con los resultados estudios previos. Recientemente, se han publicado los datos referentes a la calidad de vida relacionados con la salud (del inglés, *Health-Related Quality of Life-HRQL*) en los pacientes de este estudio, en base a los cuales los autores consideran que lenalidomida puede ser eficaz en mejorar los resultados en calidad de vida⁷⁴.

Lenalidomida no ha mostrado mejoría en cuanto al recuento de neutrófilos ni plaquetas. Sin embargo, el análisis de la respuesta en los 362 pacientes de bajo riesgo y T-Dep incluidos en los estudios MDS-003 y MDS-002, relacionó el efecto citotóxico de lenalidomida causante de citopenias (trombopenia y neutropenia), con la obtención de respuesta, siendo los pacientes que presentaban citopenias los que en mayor proporción alcanzaron la IT⁷⁵.

Respecto a los pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 y alto, el estudio de List et al.⁷⁰ mostró que lenalidomida es menos activa en estos pacientes de mayor riesgo. Posteriormente, un estudio fase II⁷⁶ que incluyó 47 pacientes (60% de riesgo intermedio-2 y 40% riesgo alto), mostró una RH en 13 pacientes (27%), en 7 de los cuales (15%) fue una RC, y duró 11,5 meses de mediana. Doce pacientes alcanzaron la IT durante una mediana de 6,5 meses. Seis de 9 pacientes con la delección del 5q como única alteración citogenética alcanzaron RC. En

cambio, solo 1/11 con alguna alteración adicional obtuvo RC y ninguno con más de una alteración citogenética. Un recuento de plaquetas inicial $< 100,000/\mu\text{L}$ también se asoció a peor respuesta. Los autores concluyen que lenalidomida tiene un papel potencial en el SMD de alto riesgo con la delección aislada del 5q-.

Guías clínicas

Cabe destacar que el NCCN⁷⁷ contempla en sus guías clínicas el uso de lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con citopenias clínicamente significativas y anemia sintomática, que hayan recibido tratamiento de soporte y que presenten o bien la delección del 5q asociada o no a otras anomalías citogenéticas; o niveles de EPO sérica ≤ 500 mU/ml y que no responden a EPO recombinante humana o darbepoetina; o bien como alternativa en pacientes con EPO > 500 mU/ml con baja probabilidad de responder a terapia inmunosupresora (grado de recomendación 2A).

En el portal de evidencia de Micromedex^{®26}, algunos autores consideran lenalidomida un fármaco activo en pacientes T-Dep con SMD y la alteración del 5q- (grado de recomendación IIa, categoría B). Sin embargo, es preciso valorar la relación beneficio/riesgo del tratamiento en cada paciente, debido a su acción altamente mielosupresora.

Finalmente, cabe destacar que actualmente existen múltiples ensayos clínicos en curso que evalúan lenalidomida sola o en combinación con otros fármacos, que permitirán aportar con mayor claridad el papel de lenalidomida en los SMD.

La evidencia creciente de la eficacia de lenalidomida en pacientes con SMD, especialmente en aquellos con el síndrome 5q-, sitúa al fármaco como una opción terapéutica de gran interés. Los datos recientes de seguridad aportan nueva información que las agencias reguladoras del medicamento tendrán que considerar en un futuro.

Discusión

La evidencia disponible muestra que lenalidomida es un fármaco que puede contribuir a mejorar las expectativas de tratamiento de las patologías revisadas, aunque el perfil de seguridad, coste y la calidad de la evidencia publicada, hacen necesario que se evalúe adecuadamente la utilidad terapéutica de este fármaco en las indicaciones revisadas.

En el tratamiento de la LLC, lenalidomida muestra resultados con tendencia a la superioridad sobre la talidomida. Cabe destacar que aun se desconoce la dosis más adecuada a utilizar y el perfil de efectos adversos que provoca, mantiene incertidumbres importantes en esta indicación.

En la AP, no se han realizado estudios que comparen lenalidomida con el resto de opciones farmacológicas como es el caso de talidomida y bortezomib. Su utiliza-

ción en segundas o terceras líneas debería de realizarse considerando las líneas previas recibidas y el estado clínico del paciente para valorar el balance beneficio/riesgo del fármaco.

En cuanto al tratamiento de la MP se hace necesario valorar con precaución la evidencia disponible sobre los diferentes agentes inmunomoduladores. Los resultados de los estudios con talidomida son muy variables y respecto a lenalidomida, no se han observado resultados muy superiores a talidomida por lo que -a falta de más evidencia- lenalidomida podría reservarse a pacientes que no han respondido o que han recaído tras ser tratados con talidomida. Dada la actividad observada con las nuevas moléculas como pomalidomida o los inhibidores del JAK2, será necesario en un futuro considerar estas alternativas terapéuticas, aunque la evidencia y posicionamiento terapéutico está aún por determinar.

En el SMD y especialmente en pacientes con el síndrome 5q-, la aparición de nuevos estudios permitirán ubicar al fármaco como una opción terapéutica a considerar.

Aunque era de esperar que la calidad de la evidencia disponible no fuera muy alta para las indicaciones revisadas en el presente trabajo, ya que todavía no ha sido oficialmente reconocidas, hay dos patologías para las cuales lenalidomida podría considerarse como una alternativa válida. Así, en base a las recomendaciones de expertos recogidas en diferentes guías de práctica clínica y portales de evidencia científica, se considera a este fármaco como una alternativa válida para los SMD y la LLC, siendo la evidencia para la AP y la MF más débil. Es de esperar que en un futuro inmediato la evidencia aumente tanto cualitativamente como cuantitativamente, pero con los datos disponibles parece razonable la individualización de la decisión de cada tratamiento considerando los protocolos internos de cada centro, el perfil de seguridad en cada paciente, así como las líneas previas que haya recibido.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Revlimid[®] [citado 16-01-2013]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>.
2. Withdrawn applications (EMA/391217/2008) [citado 26-09-2011]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>.
3. Pending EC decisions (EMA/CHMP/244652/2013). [citado 07-06-2013]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>.
4. Ficha técnica de Revlimid[®] [citado 16-01-2012]. Disponible en <http://www.fda.gov/>.
5. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):162-4.
6. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-Sponsored Work Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

8. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-70.
9. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79:319-28.
10. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1975-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-5.
11. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-27.
12. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-503.
13. Schrier SL, Estey EH. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. [Citado 18-01-2013] Disponible en www.uptodate.com/home/index.html.
14. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007;137:193.
15. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419.
16. Kay NE, Shanafelt TD, Call TG, Wu W, Laplant BR. N9986: a phase II trial of thalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50(4):588-92.
17. Furman R, Leonard J, Allen S, Coleman M, Rosenthal T, Gabilove JL. Thalidomide alone or in combination with fludarabine are effective treatments for patients with fludarabine relapsed and refractory CLL. *J Clin Oncol* 2005;23:595s (suppl; abstr 6640).
18. Laurenti L, Piccioni P, Tarnani M, De Padua L, Garzia M, Efremov DG, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral fludarabine and cyclophosphamide is ineffective in heavily pre-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2007;31(2):253-6.
19. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-9.
20. Chanan-Khan MK, Whitworth A, Lawrence D, et al. Clinical activity of lenalidomide in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients: updated results of a phase II clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2007;48(Suppl. 1):S166.
21. Chanan-Khan A, Miller KC, Lawrence D, Padmanabhan S, Miller A, Hernandez-Illatazurri F, et al. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response. *Cancer* 2011;117(10):2127-35.
22. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(11):5291-7.
23. Sher T, Miller KC, Lawrence D, Whitworth A, Hernandez-Illaturri F, Czuczman MS, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):85-8.
24. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol* 1991;85:124-27.
25. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II Study of Lenalidomide and Rituximab As Salvage Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(5):584-91.
26. Base de datos de Thomson Reuters Healthcare (Micromedex) [citado 23-01-2013]. Disponible en www.thomsonhc.com/hcs/librarian.
27. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Phase II trial of high-dose dexamethasone for previously treated immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Am J Hematol* 1999;61(2):115-9.
28. Kyle RA, Greipp PR. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978;52(4):818-27.
29. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;103(8):2936-8.
30. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, Wiesman JF, Berk JL, Falk RH, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 2003;3(4):241-6.
31. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, Caccialanza R, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949-51.
32. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007;109(2):457-64.
33. Sancharawala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109(2):492-6.
34. Sancharawala V, Finn KT, Fennessey S, Shelton A, Doros G, Zeldis JB, et al. Durable hematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116(11):1990-1.
35. Palladini G, Russo P, Foli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol* 2012;91(1):89-92.
36. Kumar S, Hayman SR, Buadi F, et al. A phase II trial of lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2009;114 [abstract 3853].
37. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2954-70.
38. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, Bloor A, Thomson K, Apperley J, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(11):1587-93.
39. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-41.
40. Abgrall J-F, Guibaud I, Bastie JN, Flesch M, Rossi JF, Lacotte-Thierry L, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* 2006;91(8):1027-32.
41. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:424-31.
42. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica* 2008;93(7):1100-1.

43. Berrebi A, Feldberg E, Spivak I, Shvidel L. Mini-dose of thalidomide for treatment of primary myelofibrosis. Report of a case with complete reversal of bone marrow fibrosis and splenomegaly. *Haematologica* 2007;92(2):e15-6.
44. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006;106:1974-84.
45. Benetatos L, Chaidos A, Alymara V, Vassou A, Bourantas KL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2005;74(3):273-4.
46. Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, Marchetti M. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001;114:78-83.
47. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, Hook CC, Ansell SM, Levitt RM, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;117:288-96.
48. Canepa L, Ballerini F, Varaldo R, Quintino S, Reni L, Clavio M, et al. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol* 2001;115:301-15.
49. Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Comar C, Kikic F, Festini G. Thalidomide therapy in compensated and decompensated myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica* 2001;86:772-3.
50. Piccaluga PP, Visani G, Pileri SA, Ascani S, Grafone T, Isidori A, et al. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia* 2002;16:1609-14.
51. Strupp C, Germing U, Scherer A, Kundgen A, Modder U, Gattermann N, et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2004;72:52-7.
52. Mesa RA, Elliott MA, Schroeder G, Tefferi A. Durable responses to thalidomide-based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):883-9.
53. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-64.
54. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshoury T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4760-6.
55. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116(22):4436-8.
56. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del (5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 2007;21:1827-8.
57. Holle N, de Witte T, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010;68(1):293-8.
58. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011;118:899-902.
59. Castillo I, Ojea M^a, Boqué C, Asensio A, Hermosilla M^a, Blanes M, en representación del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis. Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español. *Farm Hosp* 2013;37(2):135-42.
60. Odenike O, Tefferi A. Conventional and new treatment options for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Semin Oncol* 2005;32:422-31.
61. Malcovati L. Red blood cell transfusion therapy and iron chelation in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(Suppl. 3):S305.
62. Bouscary D, Legros L, Tulliez M, Dubois S, Mahe B, Beyne-Rauzy O, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myelodysplasies. *Br J Haematol* 2005;131:609.
63. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98(4):958-65.
64. Tamburini J, Elie C, Park S, Beyne-Rauzy O, Gardembas M, Berthou C, et al. Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 2009;4:547-50.
65. Zorat F, Shetty V, Dutt D, Lisak L, Nascimben F, Allampallam K, et al. The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2001;115(4):881-94.
66. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bisceglia M, Matera R, Carella AM. Thalidomide abolishes transfusion-dependence in selected patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2002;87(8):884-6.
67. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16(1):1-6.
68. Xu ZF, Qin TJ, Zhang Y, Liu KQ, Hao YS, Xiao ZJ. Cyclosporine A in combination with thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2010;31(7):451-5.
69. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549.
70. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456.
71. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111(1):86-93.
72. List A, Wride K, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Kurtin S, et al. Cytogenetic response to lenalidomide is associated with improved survival in patients with MDS and chromosome 5q deletion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5(7)(Suppl. 10) [citado 23-04-2012].
73. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mitelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118(14):3765-76.
74. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leukemia Research* 2013;37:259-65.
75. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, Wride K, Knight R, Raza A, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5943-9.
76. Ades L, Boehrer S, Prebet T, Beyne-Rauzy O, Legros L, Ravoet C, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood* 2009;113:3947.
77. NCCN Myelodysplastic Syndromes Guideline v.2.2011. Disponible en <http://www.nccn.org>.